



特許公報 (A)

昭和49年8月14日

(2000円) 特許長官 請

1. 先明の名称 (2-オキソーピロリジン-1)-アセトアミドの製造方法

2. 発明者

住所 ドイツ連邦共和国 (8035) ガウテイング・ケーニヒスヴィーゼルストラーゼ 26
氏名 フリッツ-ヴアルター・ラング (ほか1名)

3. 特許出願人

住所 ドイツ連邦共和国 (8035) ガウテイング・ケーニヒスヴィーゼルストラーゼ 26
名称 ヘーミングエス・ラボラトリウム・フリッツ-ヴアルター・ラング・ゲゼルシャフト・ミント・ベシレンクタル・ハフツィング・ウント・コムバニー・コマンティットゲゼルシャフト
代表者 フリッツ-ヴアルター・ラング
国籍 ドイツ連邦共和国

4. 代理人

住所 東京都千代田区神田駿河台1の6
王道の友ビル 電話(291)9721~3
氏名 (6271) 号 律 声
(ほか2名)

49-106586

49-106584

明細書

1. 先明の名称

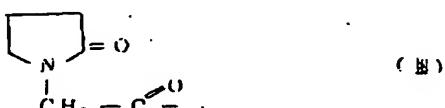
(2-オキソーピロリジン-1)-アセトアミドの製造方法

2. 特許請求の範囲

次式(I)：



(式中、R'は水素原子、または次式(II)：



にて示される基を表わす。)

で表わされる化合物またはそれら二つの化合物を還元することを特徴とする、次式(I)：

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪ 特開昭 51- 34151

⑬ 公開日 昭51. (1976) 3.23

⑫ 特願昭 4P-106586

⑭ 出願日 昭49. (1974) 9. 14

審査請求 未請求 (全5頁)

府内整理番号

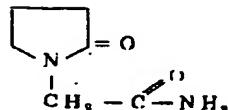
7-42 44

⑮ 日本分類

16 E04J

⑯ Int.C12

C07D 207/260



(I)

で表わされる(2-オキソーピロリジン-1)-アセトアミドの製造方法。

3. 発明の詳細を説明

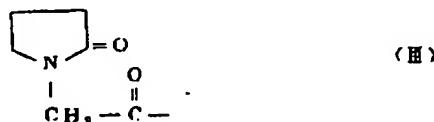
本発明は、(2-オキソーピロリジン-1)-アセトアミドの製造方法に関する。

(2-オキソーピロリジン-1)-アセトアミドは最近、ピラセタム(Piracetam)の一般名で、乘物酔いに対する医薬として、老年期退縮の治療のため[A. J. Stegink]によるアルツハイミッテルフォルシング(Arzneimittelforschung) 第22巻(1972年第6号)975~977頁参照)、さらには知的神力に好ましい影響を与えるための向精神薬(neurotropes Mittel)として、用いられている[ヴァー・シュトレーレル(W. Strehl); ヴァー・ブロスヴィツツ(A. Brosswitz)]。

によるテラピーオンヘ (Therapiewoche) 第26巻2975頁(1972年) 参照]。

(2-オキソ-ビロリジン-1)-アセトアミドが、(2-オキソ-ビロリジン-1)-酢酸エチルエステルをアンモニアでアミド化することによつて製造できることは、ドイツ国特許公告公報第1620608号明細書によつて、既に明らかにされている。しかしながら、この方法で得られる生成物は非常に純度が低く、精製のため何回も再結晶をくり返さなければならぬ。このような精製は、技術的な労力を過大に要するばかりでなく、目的物の収率を著しく減少させることになる。さらに、この従来法においてはアンモニアを大過剰に、すなわち、この反応についての化学量論的量の10倍以上用いなければならない。従つて(2-オキソ-ビロリジン-1)-アセトアミド1モルについて、アンモニア2モル以上がむだとなり、後処理及び(または)除去に多大な労力を要することになる。また、この従来法では溶媒をかなり大量

(式中、R'は、水素原子または次式(Ⅳ)：



にて示される基を覆わす。)

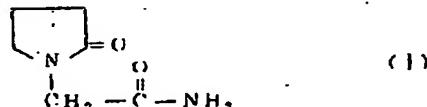
で表わされる(2-オキソ-ビロリジン-1)-酢酸ヒドラジドまたはこれらのヒドラジドの混合物を還元することを特徴とする方法によつて解決されることを見出したのである。

特に好ましい還元方法は、水素添加触媒の存在下に分子水素(H₂)を用いて接触水素添加する方法である。この水素添加反応は、5ないし30気圧ゲージ(ヨウロ)の圧力の下で昇温して(好ましくは8ないし150°Cの温度で)、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒として好ましいものは、メタノール、エタノール、イソプロパノール及び(または)ブタノール(異性体を含む)である。

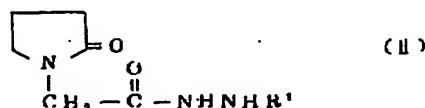
この分子水素(H₂)による接触水素は、常用

特開昭51-34151②
に名乗とするため、この面での技術的、経済的負担も見逃がせない欠点である。もう一つこの従来法の問題点を挙げておくならば、それは、反応中、アンモニアは常に気体状で導入されることから生じる欠点であり、その結果、特に装置の操作が難しくなり、環境汚染の危険が生じる。

本発明者は、次式(Ⅰ)：



で表わされる(2-オキソ-ビロリジン-1)-アセトアミドを高収率で得るための簡単で円滑な方法の提供を課題として研究を進め、そのような課題が、次式(Ⅱ)：



の水素添加触媒の存在下で行われる。そのような水素触媒としては、例えば、ラニー触媒(例えればラニーニッケルなど)、粗体に担持させた土類金属触媒(例えれば、炭素に担持させたパラジウム、白金、ロジウムもしくはルテニウムなど)、適当な粗体に担持させたその他の任意の触媒活性金属、あるいは公知の金属錯体触媒や骨格触媒など、が用いられる。

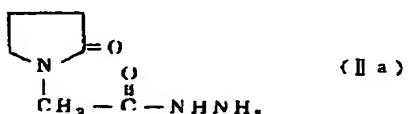
式(Ⅱ)のヒドラジドを還元するには、以上述べた水素添加以外の方法を用いることもできる。例えれば、リチウムアラナート(Lithiumalanate)、即ちリチウムアルミニウムハイドライド(これは通常エーテル溶液の形で用いられる)を用いて還元する方法や、亜鉛/塩酸系もしくはそれと類似の系を用いて対応する溶媒中で還元する方法などが適当な方法である。

しかしながら、還元法としては液触水素添加が最もよい方法である。水素添加は通常、圧力容器中で圧をかけて行われるが、反応温度を考えて通常は5ないし10気圧ゲージの低圧が用

いられる。

本発明方法では溶媒使用量が比較的少なく、反応は通常の装置中で行うことができる。溶媒としてはメタノールからブタノール(異性体も含む)までの低級アルカノール類が特に適当であり、なかでもメタノールが好ましい。メタノールが好ましいのは特に、水素添加で要求される高温においては、式(II)のヒドラジドはメタノールによく溶けるという理由によるものである。

反応終了後、溶液を蒸発させてしまわずに母液を回収すれば、この母液を、そのままの形で反応系に再び戻したり、新バッチの反応に再使用したりすることも可能である。本発明方法はその上、2つの式(II)のヒドラジド、即ち、式(IIa)：

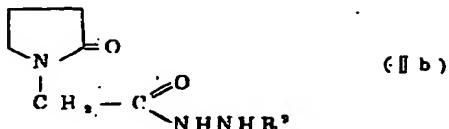


上記いずれの場合も、得られたアセトアミド目的物の純度は極めて高い。目的物は特に熱時には溶液とつて存在するので、濃過によつて極めて容易に触媒と分離される。こうして回収された触媒は、何回も反応に使用することができる。なぜならば、出発物質である式(II)のヒドラジドは既述非常に純粋な形に加工おり、触媒毒作用を引き起こすことはないからである。

触媒を取り除いたのち溶液を、好ましくはイソプロパノールを添加しながら、冷却すれば、所望のアセトアミドが無色結晶の形で沈殿する。これを単離するには公知の方法を用いればよく、例えば、濃過によつて沈殿物を集め、これを例えればイソプロパノールで洗浄し、そして乾燥させる方法を用いることができる。こうして得られた式(I)のアセトアミドは、その薄層クロマトグラフィ分析の結果と、その融点の領域が非常に狭いこと(151~152°C)とに基づいて、非常に純粋であることが判る。比較のため公知の方法でも式(I)のアセトアミドを製造したが、

で表わされる(2-オキソ-ビロリジン-1)-

-酢酸ヒドラジドと式(IIb)：



(式中、R³は前記式(II)で表わされる基を表わす。)

で表わされる1,2-ビス(2'-オキソ-ビロリジン-1')-酢酸ヒドラジドのいずれを用いても、あるいは式(IIa)の化合物と式(IIb)の化合物の混合物を用いてもよいという利点を有しており、そのいずれから出発した場合でも、例えば接触水素によつて所望のアセトアミドが定量的に定量的な收率で得られる。すなわち、式(IIa)の化合物1モルからは目的とするアセトアミドが1モル、また式(IIb)の化合物1モルからは所望のアセトアミドが2モル得られる。これら2つのヒドラジドの混合物を用いた場合は、各場合に応じた計算量が收量となる。また、

このアセトアミドの融点も同じく151~152°Cであつた。

本発明方法によつてもたらされる大きな利点として溶媒量が少なくて済むことや、実施が容易な接触水素添加反応を利用できることのほかに、一回も再結晶せずに極めて純粋な目的物が得られるので前述のような医薬品方面への用途に直接使用できることが挙げられる。

さらに、従来法が(2-オキソ-ビロリジン-1)-酢酸エチルエステルを大過剰のアンモニアでアミド化することによつて(2-オキソ-ビロリジン-1')-アセトアミドを得るのに對して、本発明によれば、常に技術管理の面での非常な障害となつていたアンモニアの使用を避けることができる、といふ点も本発明の大きな特長である。

以下、実施例に基づいて本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

こうして得られたアセトアミドについて元素分析を行つたところ、次の値が得られた。

計算値(%) 実測値(%)

N: 19.72% 19.73%

実施例2

(2-オキソーピロリジン-1)-酢酸ヒドラジド15.7g(1モル)を無水メタノール400mlに溶解し、この溶液をラニーニツケル10.9とともに圧力容器に入れて容器を密閉し、圧力2.0気圧ゲージ、温度100~120°Cの条件で水素ガスの吸収が止むまで水素添加反応を行つた。終了後、圧力容器を開き、混合物を熱時濃過して触媒を除いた(こうして回収された触媒は、2回目以降のバッチの触媒として使用できる。)

次に、濁液を濃縮し、まだかなり高温の濃縮液にイソプロパノール400mlを添加したのち、混合物を攪拌しながら冷却した。最後に、吸引濃過とイソプロパノールによる洗浄を行い、無色結晶の形で(2-オキソーピロリジン-1)-アセトアミド14.0g(理論収量の89%)を得た。この生成物の融点は151°Cであつた。

この母液をそのままの形で何回も新たなバッチに用いることができる。その場合の収率は9.6%に上がつた。

収率は9.6%に上昇した。

こうして得られたアセトアミドを窒素について元素分析したところ、次の値が得られた。

計算値(%)	実測値(%)
N: 19.72%	19.71%

実施例3

(2-オキソーピロリジン-1)-酢酸ヒドラジド15.7g(1モル)と、1,2-ビス(2-オキソーピロリジン-1)-酢酸ヒドラジド28.2g(1モル)とをメタノール1100mlに溶解し、それにラニーニツケル4.0gを加えた。次に、温度150°C、水素圧1.5気圧ゲージの条件下で飽和に達するまで水素添加反応を行わせた。終了後、生成混合物を熱時濃過して触媒を除き(こうして回収された触媒を2回目以降のバッチで再使用することが可能である。)、濁液を濃縮し、濃縮液がまだ熱いうちにこれにイソプロパノール1200mlを加え、そののちに混合物を、攪拌しながら冷却した。最後に、これを吸引濃過し、残った生成物をイソプロパノ-

ルで洗浄して、(2-オキソーピロリジン-1)-アセトアミド39.2g(理論収量の88%)を得た。融点151~152°C。

母液をそのままの形で2回目以降のバッチで用いたところ、収率は9.6%に上がつた。

こうして得られたアセトアミドを窒素について元素分析したところ、次の値が得られた。

計算値(%)	実測値(%)
N: 19.72%	19.75%

特許出願人

ヘーミツシエス・ラボラトリウム・フリツツーヴァルター・ランゲ、ゲセルシャフト・ミット・ベシュレンクテル、ハフツング、ウント・コムパニー・コマンディメントゲセルシャフト

代理人

等 優美



ほか2名

5. 添附書類の目録

(1) 明細書 1通
(2) 委任状及び訳文 各1通
(3) 証書原本 1通

6. 前記以外の発明者及び代理人

(1) 発明者

住所 ドイツ連邦共和国 (8035) ガウテイング
ケーニッヒスヴォーゲルストラーゼ 26

氏名 イエンス・ミュラー

(2) 代理人

住所 東京都千代田区神田駿河台1の6
主婦の友ビル

氏名 (6861) 母 綾 夫

氏名 (7839) 井 坂 實 夫